

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06239734 A**

(43) Date of publication of application: **30 . 08 . 94**

(51) Int. Cl

A61K 9/127
B01J 13/02

(21) Application number: **05054738**

(22) Date of filing: **18 . 02 . 93**

(71) Applicant: **KANEBO LTD**

(72) Inventor: **SUMIDA YASUSHI**

(54) **PREPARATION OF LIPOSOME AND LOPOSOME FORMULATION**

(57) Abstract:

PURPOSE: To make it possible to simply prepare uniform liposome having small particle diameter in large amount.

CONSTITUTION: This method for preparing liposome

formulation is characterized by preparing liposome by dissolving a lipid in ethanol or an ethanol aqueous solution and adding the solution to an aqueous solution or adding the aqueous solution to the lipid solution. The liposome formulation is prepared by the method.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-239734

(43)公開日 平成6年(1994)8月30日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 9/127	C	7329-4C		
B 0 1 J 13/02		6345-4G	B 0 1 J 13/ 02	Z

審査請求 未請求 請求項の数2 FD (全 3 頁)

(21)出願番号 特願平5-54738

(22)出願日 平成5年(1993)2月18日

(71)出願人 000000952

鐘紡株式会社

東京都墨田区墨田五丁目17番4号

(72)発明者 炭田 康史

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘紡株式会社化粧品研究所内

(54)【発明の名称】 リポソームの調製法及びリポソーム製剤

(57)【要約】

【構成】 脂質をエタノールあるいはエタノール水溶液に溶解し、該溶液を水性溶液に添加するか、あるいは該溶液に水性溶液を添加してリポソームを調製することを特徴とする調製方法および該方法によって調製してなるリポソーム製剤。

【効果】 粒子径の小さい均一なリポソームを簡易かつ大量に調製できることを可能にする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 脂質をエタノールあるいはエタノール水溶液に溶解し、該溶液を水性溶液に添加するか、あるいは該溶液に水性溶液を添加してリポソームを調製することを特徴とするリポソームの調製方法。

【請求項2】 請求項1記載の方法によって調製してなるリポソーム製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬品、医薬部外品、化粧品等に適用されるリポソームの製造方法及びリポソーム製剤に関する。さらに詳しくは、脂質をエタノールに溶解し、該溶液を水性溶液に添加するか、あるいは該溶液に水性溶液を添加してリポソームを調製することにより簡易かつ大量に調製することを可能ならしめる調製方法及び該方法により調製したリポソーム製剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】リポソームは脂質2分子膜からなる閉鎖小胞体である。天然の生体膜は、脂質の2分子膜構造をとっているといわれており、このリポソームは生体膜類似の構造をとっていることから細胞膜との高い親和性を有し、ドラッグキャリアーとしての高いポテンシャルが期待されている。近年、DDSを目指したリポソーム製剤の開発は医薬品分野だけでなく化粧品分野においてもますます盛んである。

【0003】しかしながら、商品としての大量生産を考えた場合に従来のリポソームの調製方法は非常に困難なものばかりであり、実用的ではない。例えば、以下の方法が代表的なものとしてあげられる。

【0004】(1) 脂質を適当な有機溶媒（たとえば、クロロホルム、エーテル等）に溶解させ、減圧下にこれらの溶媒を留去し、一旦脂質薄膜を形成させた後、該脂質薄膜を機械的攪拌手段により水に水和（あるいは膨潤）させる方法。

【0005】(2) 脂質をエーテルあるいはエタノール等の有機溶媒に溶解させ、この溶液を高温に暖めた水中にシリンジあるいはノズル等より、加圧下、一定速度で注入し、注入とともに有機溶媒が留去あるいは希釈されることにより脂質が二重層を形成し、リポソームが調製される方法。

【0006】(3) 脂質をコール酸あるいはデオキシコール酸などの界面活性剤とともに水溶液中で混合ミセルを形成させ、該ミセル溶液を透析あるいはゲル濾過等の操作によりコール酸あるいはデオキシコール酸などの界面活性剤を除去し、リポソームを調製する方法。

【0007】(4) 脂質を溶解した有機溶媒を水相に加え、超音波処理し、一旦W/O型エマルジョンを形成し、ついで有機溶媒を除去することによりゲル化させ、

このゲルを機械的攪拌により転相させリポソームを調製する方法。

【0008】上記調製法のうち(1)の調製法ではクロロホルム、エーテル等の揮発性の有機溶媒を用いており、工業的にはこれらの溶媒を用いることは好ましくない。また減圧下にこれらの溶媒を留去することも簡便性を考慮すれば好ましくない。(2)の調製法ではシリンジ、ノズル等によって注入するため製造速度が非常に遅くなる。(3)の調製法では透析、ゲル濾過等の操作があるため簡便ではない。(4)の調製法でも有機溶媒の除去という操作があり簡便ではない。

【0009】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者は、これらの問題点を解決すべく鋭意検討を加え、その結果、脂質をエタノールに溶解し、該溶液を水に添加するか、あるいは該溶液に水を添加するという極めて簡便な方法でリポソームが調製し得ることを新規に見だし、本発明を完成させたのである。

【0010】上記の本発明にあつては、特に超音波照射器、高圧乳化機あるいは特殊なノズル等の設備上、操作技術上の何等の工夫も必要とせず、単に攪拌するだけで粒子径の小さい均一なリポソームが調製し得る点に特徴を有するものである。

【0011】以下、本発明の構成の詳細について説明する。本発明で用いられる脂質は、例えばホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、リゾホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、卵黄レシチン、大豆レシチン、水添卵黄レシチン、水添大豆レシチン等に代表されるリン脂質の他、糖脂質、ジアルキル、トリアルキル型合成界面活性剤等の一種又は二種以上の混合物が主体となる。なお、これらに膜安定化剤としてコレステロール、コレスタノール等のステロール類を荷電物質としてジセチルホスフェート、ホスファチジン酸、ガングリオシド、ステアリルアミン等を、さらに酸化防止剤として α -トコフェロール等を加えても良い。

【0012】本発明で用いられるエタノールは一般に医薬品、化粧品原料として用いられるもので、エタノール水溶液のエタノール濃度は50～100重量%が好ましい。エタノール濃度が50重量%以下になると脂質が溶解しなくなるので好ましくない。また、エタノールあるいはエタノール水溶液の使用量は脂質に対し、約1～100重量倍が好ましい。使用量が1重量倍以下になると脂質が溶解しなくなるので好ましくなく、100重量倍を超えてもその増加分に見合った溶解性の向上は望めないものである。油性成分あるいは油性薬剤を添加する場合には脂質とともにこのエタノールあるいはエタノール水溶液に溶解すればよい。

【0013】該溶液に添加あるいは該溶液を添加する水性溶液としては水、生理食塩水、緩衝溶液、糖液、その

他水溶性成分あるいは水溶性薬剤の水溶液が使用される。

【0014】調製方法としては、例えば次のように行う。まずエタノールあるいはエタノール水溶液に脂質、膜安定化剤、油溶性成分等を加え、加温、攪拌して均一に溶解させる。このときの温度は50～80℃が好ましい。これは脂質の相転移温度以上の温度であり、脂質が溶解しやすい。これとは別に水溶性成分等を溶解した水性溶液を50～80℃に加温しておき、先のエタノール溶液に添加するかあるいはエタノール溶液を水性溶液に添加し、攪拌する。このようにして粒子径の小さい均一なリポソームが調製され得る。

【0015】本発明のリポソームには、例えば一般的に汎用される製剤構成成分として水溶性高分子、多価アルコール、防腐剤、キレート剤等が添加され得る。

【0016】

【実施例】以下、実施例について説明する。尚、実施例に示すwt%は、重量%を意味する。

【0017】実施例1

エタノール10gを50℃に加温し、水添精製大豆レシチン1.0g、コレステロール0.5g、 α -トコフェロール0.1gを加えて攪拌し、均一に混合溶解した。これとは別に、水88.4gを60℃に加熱しておき、これを先のエタノール溶液に添加、攪拌した。乳白色のリポソーム溶液が得られ、平均粒子径は120nmであった。また電子顕微鏡観察(TEM)ではリポソームに特徴的なラメラ構造が確認でき、また均一な粒子を形成していることが確認できた。

【0018】実施例2

実施例1において、水の代わりにカルボキシフルオレsein (CF) 100mM水溶液を用い、調製した。このリポソーム溶液をゲル濾過し、外相のCFを取り除いた後、Triton X-100水溶液を添加前後の蛍光強*

*度を測定することにより、内相にCFがトラップされていることが確認できた。尚、保持効率は8.5%であった。

【0019】以上、実施例1、2より本発明の調製法によってリポソームが調製可能であることは明かである。

【0020】実施例3

30%エタノール水溶液20gを65℃に加温し、水添精製卵黄レシチン2.5g、コレステロール1.0g、ジセチルホスフェート0.5gを加えて攪拌し、均一に混合溶解した。これとは別に、アスコルビン酸リン酸マグネシウム3.0g、水73gを60℃に加熱、均一溶解した。この水溶液に先のエタノール溶液を添加、攪拌し、乳白色のリポソーム溶液を得た。平均粒径100nm、保持効率19.5%であった。TEMにて均一なリポソームを確認した。

【0021】実施例4

20%エタノール水溶液20kgを60℃に加温し、水添精製大豆レシチン1.5kg、コレステロール0.5kg、 α -トコフェロール0.1kgを加えて攪拌し、均一に混合溶解した。これとは別に、水77.9kgを60℃に加熱しておき、これを先のエタノール溶液に添加、攪拌した。乳白色のリポソーム溶液が得られ、平均粒径120nm、TEMにて均一なリポソームを確認した。

【0022】実施例5

実施例4における水にグルコース0.1kgを溶解し、調製した。ゲル濾過し、保持効率を求めたところ、12.6%であった。

【0023】

【発明の効果】以上述べた通り、本発明によれば、これまでの方法と異なり非常に簡便な方法で、また非常に大量にリポソームを調製し得るとともに、粒子径の小さい均一なリポソームを調製し得ることが明かである。